

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Vemlidy 25 mg filmom obložene tablete.

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži tenofoviralfenamidfumarat što odgovara 25 mg tenofoviralfenamida.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 95 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Žute okrugle filmom obložene tablete promjera 8 mm, s utisnutom oznakom „GSI” na jednoj strani, te „25” na drugoj strani tablete.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Vemlidy je indiciran za liječenje kroničnog hepatitisa B (engl. *chronic hepatitis B*, CHB) u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 godina i starijih tjelesne težine od najmanje 35 kg) (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju kroničnog hepatitisa B.

#### Doziranje

Odrasli i adolescenti (u dobi od 12 godina i stariji tjelesne težine od najmanje 35 kg): jedna tableta jedanput na dan.

#### *Prekid liječenja*

Prekid liječenja može se razmatrati u sljedećim slučajevima (vidjeti dio 4.4):

- U bolesnika pozitivnih na HBeAg koji nemaju cirozu liječenje se treba primjenjivati najmanje 6 - 12 mjeseci nakon potvrde HBe serokonverzije (gubitak HBeAg i gubitak HBV DNA s detekcijom anti-HBe) ili do HBs serokonverzije ili do gubitka djelotvornosti (vidjeti dio 4.4). Nakon prekida liječenja preporučuju se redoviti pregledi radi otkrivanja virološkog recidiva.
- U bolesnika negativnih na HBeAg koji nemaju cirozu liječenje se treba primjenjivati najmanje do HBs serokonverzije ili do pojave dokaza o gubitku djelotvornosti. Tijekom produljenog liječenja koje traje dulje od 2 godine preporučuju se redoviti pregledi kako bi se potvrdilo da je nastavak odabrane terapije i dalje prikladan za bolesnika.

#### *Propuštena doza*

Ako je bolesnik propustio uzeti dozu lijeka, a prošlo je manje od 18 sati od uobičajena vremena uzimanja doze, bolesnik treba što prije uzeti ovaj lijek i potom ga nastaviti uzimati prema uobičajenom

rasporedu. Ako je prošlo više od 18 sati od uobičajena vremena uzimanja doze, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, te jednostavno treba nastaviti uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu.

Ako bolesnik povraća u roku od 1 sata od uzimanja lijeka, treba uzeti još jednu tabletu. Ako bolesnik povraća nakon više od 1 sata od uzimanja lijeka, nije potrebno uzeti još jednu tabletu.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Prilagodba doze ovog lijeka nije potrebna u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih (vidjeti dio 5.2).

#### *Oštećenja funkcije bubrega*

Prilagodba doze ovog lijeka nije potrebna u odraslih ili adolescenata (u dobi od najmanje 12 godina i tjelesne težine od najmanje 35 kg) s procijenjenim klirensom kreatinina ( $\text{CrCl} \geq 15 \text{ ml/min}$ ) ni u bolesnika s  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$  koji su na hemodijalizi.

Na dane kada se provodi hemodijaliza ovaj lijek se treba primijeniti nakon dovršetka postupka hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

Za bolesnike s  $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$  koji nisu na hemodijalizi nije moguće dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 4.4).

#### *Oštećenja funkcije jetre*

Prilagodba doze ovog lijeka nije potrebna u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Vemlidy u djece mlađe od 12 godina i tjelesne težine  $< 35 \text{ kg}$  nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Peroralna primjena. Filmom obložene tablete lijeka Vemlidy trebaju se uzimati s hranom (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Prijenos virusa hepatitisa B (HBV-a)

Bolesnike se mora upozoriti da ovaj lijek ne sprječava rizik od prijenosa HBV-a na druge osobe spolnim kontaktom ili kontaminacijom krvlju. Bolesnici moraju i dalje primjenjivati odgovarajuće mjere opreza.

### Bolesnici s dekompenziranom bolešću jetre

Podaci o sigurnosti i djelotvornosti tenofoviralafenamida u bolesnika zaraženih HBV-om koji imaju dekompenziranu bolest jetre i rezultat po klasifikaciji Child-Pugh-Turcotte (CPT)  $> 9$  (tj. stadij C) su ograničeni. U takvih bolesnika može postojati veći rizik od ozbiljnih jetrenih ili bubrežnih nuspojava. Stoga se parametri jetre i žuči te bubrega u toj populaciji bolesnika moraju pomno nadzirati (vidjeti dio 5.2).

## Egzacerbacija hepatitisa

### *Pogoršanja bolesti tijekom liječenja*

Spontane egzacerbacije kroničnog hepatitisa B relativno su česte, a karakteriziraju ih prolazna povećanja vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) u serumu. Nakon početka antivirusne terapije vrijednost ALT-a u serumu u nekih se bolesnika može povećati. U bolesnika s kompenziranom bolešću jetre povećanja ALT-a u serumu obično nisu popraćena povećanjem koncentracija bilirubina u serumu ili dekompenzacijom jetre. U bolesnika s cirozom može postojati veći rizik od dekompenzacije jetre nakon egzacerbacije hepatitisa te se stoga trebaju pomno nadzirati tijekom terapije.

### *Pogoršanja bolesti nakon prekida liječenja*

Akutna egzacerbacija hepatitisa zabilježena je u bolesnika koji su prekinuli liječenje kroničnog hepatitisa B, a obično je povezana s povećanjem razina HBV DNA u plazmi. Većina je slučajeva samoograničavajuća, no nakon prekida liječenja kroničnog hepatitisa B mogu se pojaviti i teške egzacerbacije, uključujući smrtno ishode. Funkcija jetre treba se u redovitim intervalima nadzirati kliničkim i laboratorijskim pretragama tijekom najmanje 6 mjeseci nakon prekida liječenja kroničnog hepatitisa B. Ako je prikladno, ponovno započinjanje terapije kroničnog hepatitisa B može biti opravdano.

U bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom ne preporučuje se prekid liječenja jer egzacerbacija hepatitisa nakon liječenja može uzrokovati dekompenzaciju jetre. Pogoršanja bolesti jetre u bolesnika s dekompenziranom bolešću jetre osobito su ozbiljna, a ponekad i smrtonosna.

## Oštećenja funkcije bubrega

### *Bolesnici s klirensom kreatinina < 30 ml/min*

Upotreba tenofoviralfenamida jedanput na dan u bolesnika s  $\text{CrCl} \geq 15$  ml/min i  $< 30$  ml/min temelji se na 96-tjednim podacima o djelotvornosti i sigurnosti prelaska s drugog antivirusnog režima na tenofoviralfenamid dobivenim u otvorenom kliničkom ispitivanju i u kojem sudjeluju virološki suprimirani bolesnici s kroničnim HBV-om (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Postoje vrlo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti tenofoviralfenamida u liječenju bolesnika zaraženih HBV-om u kojih je  $\text{CrCl} < 15$  ml/min i koji su na kroničnoj hemodijalizi (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2).

Upotreba ovog lijeka ne preporučuje se u bolesnika s  $\text{CrCl} < 15$  ml/min koji nisu na hemodijalizi (vidjeti dio 4.2).

## Nefrotoksičnost

Nakon stavljanja u promet lijekova koji sadrže tenofoviralfenamid prijavljeni su slučajevi oštećenja funkcije bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega i proksimalnu bubrežnu tubulopatiju. Potencijalni rizik nefrotoksičnosti kao posljedice kronične izloženosti niskim razinama tenofovira zbog doziranja tenofoviralfenamida ne može se isključiti (vidjeti dio 5.3).

U svih se bolesnika preporučuje procjena bubrežne funkcije prije ili na početku terapije ovim lijekom te njezino praćenje tijekom terapije, prema kliničkoj potrebi. U bolesnika u kojih dođe do klinički značajnog smanjenja bubrežne funkcije ili se pojave znakovi proksimalne bubrežne tubulopatije potrebno je razmotriti prekid primjene ovog lijeka.

## Bolesnici s istodobnom infekcijom HBV-om i virusom hepatitisa C ili D

Ne postoje podaci o sigurnosti i djelotvornosti upotrebe tenofoviralfenamida u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) ili D (HDV). Potrebno je slijediti smjernice za istodobnu primjenu za liječenje HCV-a (vidjeti dio 4.5).

### Istodobna infekcija HBV-om i virusom humane imunodeficijencije (HIV-om)

Svim bolesnicima zaraženima HBV-om u kojih stanje infekcije virusom HIV-1 nije poznato, prije početka terapije ovim lijekom potrebno je ponuditi testiranje antitijela na HIV. U bolesnika s istodobnom infekcijom HBV-om i HIV-om Vemlidy treba davati istodobno s ostalim antiretrovirusnim lijekovima kako bi se osiguralo da bolesnik dobiva odgovarajući režim liječenja HIV-a (vidjeti dio 4.5).

### Istodobna primjena s drugim lijekovima

Ovaj se lijek ne smije istodobno primjenjivati s lijekovima koji sadrže tenofoviralfenamid, tenofoviridizoproksil ili adefovirdipivoksil.

Ne preporučuje se istodobna primjena ovog lijeka s određenim antikonvulzivima (npr. karbamazepinom, okskarbazepinom, fenobarbitalom i fenitoinom), antimikobaktericima (npr. rifampicinom, rifabutinom i rifapentinom) ili gospinom travom, koji su svi induktori P-glikoproteina (P-gp) i mogu smanjiti koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi.

Istodobna primjena ovog lijeka sa snažnim inhibitorima P-gp-a (npr. itrakonazolom i ketokonazolom) može povisiti koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi. Ne preporučuje se istodobna primjena.

### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu hidrat. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Ovaj se lijek ne smije istodobno primjenjivati s lijekovima koji sadrže tenofoviridizoproksil, tenofoviralfenamid ili adefovirdipivoksil.

### Lijekovi koji mogu utjecati na tenofoviralfenamid

Tenofoviralfenamid prenose P-gp i protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Očekuje se da će lijekovi koji su induktori P-gp-a (npr. rifampicin, rifabutin, karbamazepin, fenobarbital ili gospina trava) smanjiti koncentraciju tenofoviralfenamida u plazmi, što može uzrokovati gubitak terapijskog učinka lijeka Vemlidy. Ne preporučuje se istodobna primjena takvih lijekova s tenofoviralfenamidom.

Istodobna primjena tenofoviralfenamida s lijekovima koji inhibiraju P-gp i BCRP može povećati koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi. Ne preporučuje se istodobna primjena snažnih inhibitora P-gp-a s tenofoviralfenamidom.

Tenofoviralfenamid je supstrat prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Aktivnosti prijenosnika OATP1B1 i/ili OATP1B3 mogu utjecati na distribuciju tenofoviralfenamida u tijelu.

### Učinak tenofoviralfenamida na druge lijekove

Tenofoviralfenamid nije inhibitor enzima CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 *in vitro*. Nije ni inhibitor ni induktor enzima CYP3A *in vivo*.

Tenofoviralfenamid nije inhibitor humane uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) 1A1 *in vitro*. Nije poznato je li tenofoviralfenamid inhibitor drugih enzima UGT.

Informacije o interakcijama lijeka Vemlidy s lijekovima koji se potencijalno mogu istodobno primjenjivati sažeto su prikazane u tablici 1 u nastavku (povećanje je prikazano oznakom „↑”, smanjenje oznakom „↓”, stanje bez promjene oznakom „↔”, dva puta na dan oznakom „b.i.d.”, jedna doza kao „s.d.”, jedanput na dan oznakom „q.d.”). Opisane interakcije lijekova utemeljene su na ispitivanjima provedenima s tenofoviralfenamidom ili se odnose na potencijalne interakcije lijekova do kojih može doći pri korištenju lijeka Vemlidy.

**Tablica 1: Interakcije između lijeka Vemlidy i drugih lijekova**

Lijek prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka. <sup>a,b</sup> Srednja vrijednost omjera (interval pouzdanosti od 90%) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vemlidy
<b>ANTIKONVULZIVI</b>		
Karbamazepin (300 mg peroralno, b.i.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (25 mg peroralno, s.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,43 (0,36; 0,51) ↓ AUC 0,45 (0,40; 0,51)  <i>Tenofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,70 (0,65; 0,74) ↔ AUC 0,77 (0,74; 0,81)	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Okskarbazepin Fenobarbital	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Fenitoin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Midazolam <sup>d</sup> (2,5 mg peroralno, s.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (25 mg peroralno, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,92; 1,13) ↔ AUC 1,13 (1,04; 1,23)	Nije potrebna prilagodba doze midazolama (koji se primjenjuje peroralno ili intravenski).
Midazolam <sup>d</sup> (1 mg intravenski, s.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (25 mg peroralno, q.d.)	<i>Midazolam</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,89; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,04; 1,14)	
<b>ANTIDEPRESIVI</b>		
Sertralin (50 mg peroralno, s.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, q.d.)	<i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,86; 1,16) ↔ AUC 0,96 (0,89; 1,03)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,00; 1,21) ↔ AUC 1,02 (1,00; 1,04) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,99; 1,03)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili sertralina.
Sertralin (50 mg peroralno, s.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, q.d.)	<i>Sertralin</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (0,94; 1,38) ↔ AUC 0,93 (0,77; 1,13)	
<b>ANTIMIKOTICI</b>		
Itrakonazol Ketokonazol	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↑ Tenofoviralfenamid	Ne preporučuje se istodobna primjena.
<b>ANTIMIKOBakterijski LIJEKOVI</b>		
Rifampicin Rifapentin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Ne preporučuje se istodobna primjena.

Lijek prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka. <sup>a,b</sup> Srednja vrijednost omjera (interval pouzdanosti od 90%) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vemlidy
Rifabutin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofoviralfenamid	Ne preporučuje se istodobna primjena.
<b>ANTIVIRUSNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE HCV-A</b>		
Sofosbuvir (400 mg peroralno, q.d.)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili sofosbuvira.
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg peroralno, q.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>f</sup> (25 mg peroralno, q.d.)	<i>Ledipasvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,97; 1,05) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,98; 1,07)  <i>Sofosbuvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,89; 1,04) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)  <i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (1,05; 1,11) ↔ AUC 1,08 (1,06; 1,10) ↔ C <sub>min</sub> 1,10 (1,07; 1,12)  <i>Tenofoviralfenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,94; 1,14) ↔ AUC 1,32 (1,25; 1,40)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,62 (1,56; 1,68) ↑ AUC 1,75 (1,69; 1,81) ↑ C <sub>min</sub> 1,85 (1,78; 1,92)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili ledipasvira/sofosbuvira.
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg peroralno, q.d.)	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 ↔ Velpatasvir ↑ Tenofoviralfenamid	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili sofosbuvira/velpatasvira.
Sofosbuvir/velpatasvir/ voksilaprevir (400 mg/100 mg/ 100 mg + 100 mg <sup>i</sup> peroralno, q.d.)  Tenofoviralfenamid <sup>f</sup> (25 mg peroralno, q.d.)	<i>Sofosbuvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,86; 1,05) ↔ AUC 1,01 (0,97; 1,06)  <i>GS-331007<sup>g</sup></i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,01; 1,06)  <i>Velpatasvir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,05 (0,96; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,07) ↔ C <sub>min</sub> 1,01 (0,95; 1,09)  <i>Voksilaprevir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,84; 1,11) ↔ AUC 0,94 (0,84; 1,05) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,92; 1,12)  <i>Tenofoviralfenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,32 (1,17; 1,48) ↑ AUC 1,52 (1,43; 1,61)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili sofosbuvira/velpatasvira/voksilaprevira.

Lijek prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka. <sup>a,b</sup> Srednja vrijednost omjera (interval pouzdanosti od 90%) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vemlidy
<b>ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE HIV-A – INHIBITORI PROTEAZE</b>		
Atazanavir/kobicistat (300 mg/150 mg peroralno, q.d.)  Tenofovirafenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, q.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,80 (1,48; 2,18) ↑ AUC 1,75 (1,55; 1,98)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,47 (3,29; 3,67) ↑ C <sub>min</sub> 3,73 (3,54; 3,93)  <i>Atazanavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,11) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,06; 1,31)  <i>Kobicistat</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,92; 1,00) ↔ AUC 1,05 (1,00; 1,09) ↑ C <sub>min</sub> 1,35 (1,21; 1,51)	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg peroralno, q.d.)  Tenofovirafenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, s.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,77 (1,28; 2,44) ↑ AUC 1,91 (1,55; 2,35)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,12 (1,86; 2,43) ↑ AUC 2,62 (2,14; 3,20)  <i>Atazanavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,98 (0,89; 1,07) ↔ AUC 0,99 (0,96; 1,01) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,96; 1,04)	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Darunavir/kobicistat (800 mg/150 mg peroralno, q.d.)  Tenofovirafenamid <sup>c</sup> (25 mg peroralno, q.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,72; 1,21) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,19)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,16 (3,00; 3,33) ↑ AUC 3,24 (3,02; 3,47) ↑ C <sub>min</sub> 3,21 (2,90; 3,54)  <i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,09) ↔ AUC 0,99 (0,92; 1,07) ↔ C <sub>min</sub> 0,97 (0,82; 1,15)  <i>Kobicistat</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (1,00; 1,12) ↔ AUC 1,09 (1,03; 1,15) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (0,98; 1,25)	Ne preporučuje se istodobna primjena.



Lijek prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka. <sup>a,b</sup> Srednja vrijednost omjera (interval pouzdanosti od 90%) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vemlidy
Darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg peroralno, q.d.)  Tenofovirafenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, s.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,42 (0,96; 2,09) ↔ AUC 1,06 (0,84; 1,35)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,42 (1,98; 2,95) ↑ AUC 2,05 (1,54; 2,72)  <i>Darunavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,91; 1,08) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (0,95; 1,34)	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg peroralno, q.d.)  Tenofovirafenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, s.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 2,19 (1,72; 2,79) ↑ AUC 1,47 (1,17; 1,85)  <i>Tenofovir</i> ↑ C <sub>max</sub> 3,75 (3,19; 4,39) ↑ AUC 4,16 (3,50; 4,96)  <i>Lopinavir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,95; 1,06) ↔ AUC 1,00 (0,92; 1,09) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,85; 1,12)	Ne preporučuje se istodobna primjena.
Tipranavir/ritonavir	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofovirafenamid	Ne preporučuje se istodobna primjena.
<b>ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE HIV-A – INHIBITORI INTEGRAZE</b>		
Dolutegravir (50 mg peroralno, q.d.)  Tenofovirafenamid <sup>c</sup> (10 mg peroralno, s.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↑ C <sub>max</sub> 1,24 (0,88; 1,74) ↑ AUC 1,19 (0,96; 1,48)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (0,96; 1,25) ↑ AUC 1,25 (1,06; 1,47)  <i>Dolutegravir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,04; 1,27) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,05 (0,97; 1,13)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili dolutegravira.
Raltegravir	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↔ Tenofovirafenamid ↔ Raltegravir	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili raltegravira.
<b>ANTIRETROVIRUSNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE HIV-A – NENUKLEOZIDNI INHIBITORI REVERZNE TRANSKRIPTAZE</b>		
Efavirenz (600 mg peroralno, q.d.)  Tenofovirafenamid <sup>h</sup> (40 mg peroralno, q.d.)	<i>Tenofovirafenamid</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,78 (0,58; 1,05) ↔ AUC 0,86 (0,72; 1,02)  <i>Tenofovir</i> ↓ C <sub>max</sub> 0,75 (0,67; 0,86) ↔ AUC 0,80 (0,73; 0,87) ↔ C <sub>min</sub> 0,82 (0,75; 0,89)  <i>Očekivano:</i> ↔ Efavirenz	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili efavirenza.

Lijek prema terapijskim područjima	Učinci na razine lijeka. <sup>a,b</sup> Srednja vrijednost omjera (interval pouzdanosti od 90%) za AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub>	Preporuka za istodobnu primjenu s lijekom Vemlidy
Nevirapin	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↔ Tenofoviralafenamid ↔ Nevirapin	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili nevirapina.
Rilpivirin (25 mg peroralno, q.d.)  Tenofoviralafenamid (25 mg peroralno, q.d.)	<i>Tenofoviralafenamid</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,84; 1,22) ↔ AUC 1,01 (0,94; 1,09)  <i>Tenofovir</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,02; 1,23) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,14) ↔ C <sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,23)  <i>Rilpivirin</i> ↔ C <sub>max</sub> 0,93 (0,87; 0,99) ↔ AUC 1,01 (0,96; 1,06) ↔ C <sub>min</sub> 1,13 (1,04; 1,23)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili rilpivirina.
<b>ANTIRETROVIRNUSNI LIJEKOVI ZA LIJEČENJE HIV-A – ANTAGONISTI CCR5 RECEPTORA</b>		
Maravirok	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↔ Tenofoviralafenamid ↔ Maravirok	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili maraviroka.
<b>BILJNI PRIPRAVCI</b>		
Gospina trava ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Interakcija nije ispitana. <i>Očekivano:</i> ↓ Tenofoviralafenamid	Ne preporučuje se istodobna primjena.
<b>ORALNI KONTRACEPTIVI</b>		
Norgestimat (0,180 mg/0,215 mg/0,250 mg peroralno, q.d.)  Etinilestradiol (0,025 mg peroralno, q.d.)  Tenofoviralafenamid <sup>c</sup> (25 mg peroralno, q.d.)	<i>Norelgestromin</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,07; 1,26) ↔ AUC 1,12 (1,07; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,24)  <i>Norgestrel</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,02; 1,18) ↔ AUC 1,09 (1,01; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,11 (1,03; 1,20)  <i>Etinilestradiol</i> ↔ C <sub>max</sub> 1,22 (1,15; 1,29) ↔ AUC 1,11 (1,07; 1,16) ↔ C <sub>min</sub> 1,02 (0,93; 1,12)	Nije potrebna prilagodba doze lijeka Vemlidy ili norgestimata/etinilestradiola.

a Sva ispitivanja interakcija provedena su na zdravim dobrovoljcima.

b Sve granice bez učinka iznose od 70% do 143%.

c Ispitivanje provedeno s emtricitabinom/tenofoviralafenamidom u tableti fiksne kombinacije.

d Osjetljivi supstrat enzima CYP3A4.

e Ispitivanje provedeno s elvitegravinom/kobicistatom/emtricitabinom/tenofoviralafenamidom u tableti fiksne kombinacije.

f Ispitivanje provedeno s emtricitabinom/rilpivirinom/tenofoviralafenamidom u tableti fiksne kombinacije.

g Glavni cirkulirajući nukleozidni metabolit sofosbuvira.

h Ispitivanje provedeno s tenofoviralafenamidom u dozi od 40 mg i emtricitabinom u dozi od 200 mg.

i Ispitivanje provedeno s dodatnom dozom voksilaprevira od 100 mg kako bi se postigle izloženosti voksilapreviru očekivane u bolesnika zaraženih HCV-om.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tenofoviralafenamida u trudnica ograničeni (manje od 300 trudnoća). Međutim, opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) ukazuju da tenofovirdizoproksil ne uzrokuje malformacije i da nema fetoneonatalni toksični učinak.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Može se razmotriti primjena tenofoviralfenamida tijekom trudnoće ako je neophodno.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tenofoviralfenamid u majčino mlijeko. No tijekom ispitivanja na životinjama pokazalo se da se tenofovir izlučuje u mlijeko životinja. Nema dovoljno podataka o učincima tenofovira na novorođenčad/dojenčad.

Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće, stoga se tenofoviralfenamid ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku tenofoviralfenamida na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na štetne učinke tenofoviralfenamida na plodnost.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Vemlidy može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba informirati da je tijekom liječenja tenofoviralfenamidom prijavljena omaglica.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Procjena nuspojava utemeljena je na podacima iz kliničkih ispitivanja i podacima dobivenim nakon stavljanja lijeka u promet. U objedinjenim sigurnosnim podacima iz 2 kontrolirana ispitivanja faze 3 (GS-US-320-0108 i GS-US-320-0110; „*Ispitivanje 108*“ odnosno „*Ispitivanje 110*“), najčešće nuspojave zabilježene u analizi u 96. tjednu bile su glavobolja (12%), mučnina (6%) i umor (6%). Nakon 96. tjedna bolesnici su ili ostali na svom izvornom zaslijepljenom liječenju (do najviše 144. tjedna) ili su otvoreno primali tenofoviralfenamid.

Sigurnosni profil tenofoviralfenamida bio je sličan u virološki suprimiranih bolesnika koji su prebačeni s liječenja tenofoviridizoproksilom na liječenje tenofoviralfenamidom u *Ispitivanju 108*, *Ispitivanju 110* i kontroliranom ispitivanju faze 3 GS-US-320-4018 (*Ispitivanje 4018*). Promjene u laboratorijskim nalazima lipida opažene su u ovim ispitivanjima nakon prebacivanja s liječenja tenofoviridizoproksilom (vidjeti dio 5.1).

### Tablični prikaz nuspojava

U bolesnika s kroničnim hepatitisom B identificirane su sljedeće nuspojave prilikom korištenja tenofoviralfenamida (tablica 2). Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti nuspojava na temelju analize u 96. tjednu. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ) ili manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ).

**Tablica 2: Nuspojave identificirane tijekom primjene tenofoviralafenamida**

<b>Organski sustav</b>	
<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	
Vrlo često	Glavobolja
Često	Omaglica
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	
Često	Proljev, povraćanje, mučnina, bol u abdomenu, distenzija abdomena, flatulencija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	
Često	Povećani ALT
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	
Često	Osip, svrbež
Manje često	Angioedem <sup>1</sup> , urtikarija <sup>1</sup>
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	
Često	Artralgija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	
Često	Umor

<sup>1</sup> Nuspojave prepoznate u praćenju lijekova koji sadrže tenofoviralafenamid nakon njihova stavljanja u promet.

U otvorenom ispitivanju faze 2 (GS-US-320-4035; „Ispitivanje 4035“) koje je procjenjivalo djelotvornost i sigurnost prelaska na tenofoviralafenamid s drugog antivirusnog režima u virološki suprimiranih bolesnika s kroničnom infekcijom HBV-om, mala povećanja medijana ukupnog kolesterola natašte, direktno mjereno LDL-a, HDL-a i triglicerida natašte od početnih vrijednosti do 96. tjedna opažena su u ispitanika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (dio A, kohorta 1) i ispitanika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (dio B), koja se podudaraju s promjenama opaženim u *Ispitivanjima 108 i 110*. Mala smanjenja medijana ukupnog kolesterola, LDL-a i triglicerida opažena su u ispitanika sa završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi u dijelu A, kohorti 2, dok su mala povećanja medijana HDL-a opažena od početka ispitivanja do 96. tjedna. Medijan (Q1; Q3) promjene omjera ukupnog kolesterola i HDL-a od početka ispitivanja do 96. tjedna iznosio je 0,1 (-0,4; 0,4) u skupini s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega te -0,4 (-0,8; -0,1) u ispitanika sa završnim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi i 0,1 (-0,2; 0,4) u ispitanika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

#### *Metabolički parametri*

Tijekom terapije može doći do povećanja tjelesne težine i povišenja razina lipida i glukoze u krvi.

#### Druge posebne populacije

U *Ispitivanju 4035* u virološki suprimiranih bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR prema Cockcroft-Gaultovoj metodi od 15 do 59 ml/min; dio A, kohorta 1, N = 78), u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti (engl. *end stage renal disease*, ESRD) (eGFR < 15 ml/min) na hemodijalizi (dio A, kohorta 2, N = 15) i/ili s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C pri probiru ili u povijesti bolesti; dio B, N = 31), koji su s drugog antivirusnog režima prebačeni na tenofoviralafenamid, do 96. tjedna nisu utvrđene dodatne nuspojave na tenofoviralafenamid.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

#### **4.9 Predoziranje**

U slučaju predoziranja bolesnik se mora nadzirati zbog moguće pojave toksičnosti (vidjeti dio 4.8).

Liječenje predoziranja tenofoviralafenamidom sastoji se od općih potpornih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova, kao i promatranje kliničkog statusa bolesnika.

Tenofovir se učinkovito uklanja hemodijalizom uz koeficijent ekstrakcije od približno 54%. Nije poznato može li se tenofovir ukloniti peritonejskom dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze, ATK oznaka: J05AF13.

#### Mehanizam djelovanja

Tenofoviralafenamid je fosforoamidatni prolijek tenofovira (analog 2'-deoksiadenozin monofosfata). Tenofoviralafenamid pasivnom difuzijom i prijenosnicima za unos u jetru OATP1B1 i OATP1B3 ulazi u primarne hepatocite. Tenofoviralafenamid se primarno hidrolizira u tenofovir karboksilesterazom 1 u primarnim hepatocitima. Unutarstanični tenofovir zatim se fosforilira u farmakološki aktivan metabolit tenofovirdifosfat. Tenofovirdifosfat inhibira replikaciju HBV-a ugradnjom u virusnu DNA pomoću HBV reverzne transkriptaze, što rezultira prekidom lanca DNA.

Tenofovir ima aktivnost koja je specifična za HBV i HIV (HIV-1 i HIV-2). Tenofovirdifosfat je slab inhibitor DNA polimeraza sisavaca koje uključuju mitohondrijsku DNA polimerazu  $\gamma$ , te nema dokaza *in vitro* toksičnosti za mitohondrije na temelju nekoliko testova uključujući analize mitohondrijske DNA.

#### Antivirusno djelovanje

Antivirusno djelovanje tenofoviralafenamida procjenjivano je u stanicama HepG2 u odnosu na seriju kliničkih izolata HBV-a koji predstavljaju genotipe A-H. Vrijednosti  $EC_{50}$  (50% učinkovite koncentracije) za tenofoviralafenamid kretale su se od 34,7 do 134,4 nM, a ukupna srednja vrijednost  $EC_{50}$  bila je 86,6 nM. Vrijednost  $CC_{50}$  (50% citotoksične koncentracije) u stanicama HepG2 iznosila je > 44 400 nM.

#### Rezistencija

U bolesnika koji su primali tenofoviralafenamid provedena je analiza sekvenci na uparenim početnim, i izolatima HBV-a tijekom liječenja u bolesnika u kojih je došlo do virološkog proboja (tijekom 2 uzastopna posjeta HBV DNA  $\geq 69$  IU/ml nakon što je bio < 69 IU/ml, ili povećanje HBV DNA od 1,0  $\log_{10}$  ili veće u odnosu na najnižu vrijednost) ili u bolesnika u kojih je u 48. ili u 96. tjednu ili prilikom rana prekida u 24. tjednu ili nakon njega utvrđen HBV DNA  $\geq 69$  IU/ml.

U objedinjenoj analizi bolesnika koji su u *Ispitivanju 108* i *Ispitivanju 110* primali tenofoviralafenamid u 48. tjednu (N = 20) i 96. tjednu (N = 72), u tim izolatima nisu identificirane supstitucije aminokiselina povezane s rezistencijom na tenofoviralafenamid (genotipske i fenotipske analize).

U virološki suprimiranih bolesnika koji su primali tenofoviralafenamid nakon prelaska s liječenja tenofovirdizoproksilom u *Ispitivanju 4018*, tijekom 96-tjednog liječenja tenofoviralafenamidom, virusni skok (engl. *blip*) opažen je u jednog bolesnika u skupini TAF-TAF (pri jednom posjetu HBV DNA  $\geq 69$  IU/ml) i virološki proboj u jednog bolesnika u skupini TDF-TAF. U 96 tjedana liječenja nisu otkrivene supstitucije aminokiselina HBV-a povezane s rezistencijom na TAF ili TDF.

### *Križna rezistencija*

Antivirusna aktivnosti tenofoviralfenamida procijenjena je u odnosu na seriju izolata koji u stanicama HepG2 sadrže mutacije nukleoz(t)idnog inhibitora reverzne transkriptaze. Izolati HBV-a koji ekspimiraju supstitucije rtV173L, rtL180M i rtM204V/I povezane s rezistencijom na lamivudin ostale su osjetljive na tenofoviralfenamid (< 2-struka promjena u EC<sub>50</sub>). Izolati HBV-a koji ekspimiraju supstitucije rtL180M, rtM204V plus rtT184G, rtS202G ili rtM250V povezane s rezistencijom na entekavir ostale su osjetljive na tenofoviralfenamid. Izolati HBV-a koji ekspimiraju pojedinačne supstitucije rtA181T, rtA181V ili rtN236T povezane s rezistencijom na adefovir ostale su osjetljive na tenofoviralfenamid, no izolat HBV-a koji ekspimirira rtA181V plus rtN236T pokazao je smanjenu osjetljivost na tenofoviralfenamid (3,7-struka promjena u EC<sub>50</sub>). Klinička značajnost tih supstitucija nije poznata.

### Klinički podaci

Djelotvornost i sigurnost tenofoviralfenamida u bolesnika s kroničnim hepatitisom B utemeljene su na podacima za 48 i 96 tjedana dobivenima tijekom dva randomizirana, dvostruko slijepa i aktivnim komparatorom kontrolirana ispitivanja, „*Ispitivanje 108*” i „*Ispitivanje 110*”. Sigurnost tenofoviralfenamida potkrepljuju i objedinjeni podaci bolesnika iz *Ispitivanja 108* i *110* koji su ostali na zasljepljenom liječenju od 96. do 144. tjedna te podaci bolesnika iz otvorene faze *Ispitivanja 108* i *110* od 96. do 144. tjedna (N = 360 bolesnika koji su ostali na tenofoviralfenamidu; N = 180 bolesnika koji su prešli s tenofoviridizoproksila na tenofoviralfenamid u 96. tjednu).

U *Ispitivanju 108* bolesnici negativni na HBeAg koji prethodno nisu bili liječeni te oni koji su prethodno bili liječeni s kompenziranom funkcijom jetre randomizirani su u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala tenofoviralfenamid (25 mg; N = 285) jedanput na dan ili u skupinu koja je primala tenofoviridizoproksil (245 mg; N = 140) jedanput na dan. Prosječna dob bila je 46 godina; 61% ispitanika bili su muškarci, 72% Azijati, 25% bijelci, a 2% (8 ispitanika) crnci; 24% imalo je HBV genotipa B, 38% genotipa C, a 31% genotipa D. 21% prethodno je bilo liječeno (prethodno liječenje oralnim antivirusnim lijekovima, uključujući entekavir (N = 41), lamivudin (N = 42), tenofoviridizoproksil (N = 21) ili druge lijekove (N = 18)). Na početku, srednja vrijednost HBV DNA u plazmi bila je 5,8 log<sub>10</sub> IU/ml, srednja vrijednost ALT-a u serumu 94 U/L, a 9% bolesnika u anamnezi je imalo cirozu.

U *Ispitivanju 110* bolesnici pozitivni na HBeAg koji prethodno nisu bili liječeni te oni koji su prethodno bili liječeni s kompenziranom funkcijom jetre randomizirani su u omjeru od 2:1 u skupinu koja bi primala tenofoviralfenamid (25 mg; N = 581) jedanput na dan ili u skupinu koja je primala tenofoviridizoproksil (245 mg; N = 292) jedanput na dan. Prosječna dob bila je 38 godina; 64% ispitanika bili su muškarci, 82% Azijati, 17% bijelci, a < 1% (5 ispitanika) crnci. 17% imalo je HBV genotipa B, 52% genotipa C, a 23% genotipa D. Ukupno 26% bolesnika prethodno je bilo liječeno (prethodno liječenje oralnim antivirusnim lijekovima, uključujući adefovir (N = 42), entekavir (N = 117), lamivudin (N = 84), telbivudin (N = 25), tenofoviridizoproksil (N = 70) ili druge lijekove (N = 17)). Na početku, srednja vrijednost HBV DNA u plazmi bila je 7,6 log<sub>10</sub> IU/ml, srednja vrijednost ALT-a u serumu 120 U/L, a 7% bolesnika u anamnezi je imalo cirozu.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u oba je ispitivanja bio udio bolesnika s razinama HBV DNA u plazmi manjima od 29 IU/ml u 48. tjednu. Tenofoviralfenamid je ispunio kriterije neinferiornosti u postizanju vrijednosti HBV DNA manje od 29 IU/ml u odnosu na tenofoviridizoproksil. Ishodi liječenja *Ispitivanja 108* i *Ispitivanja 110* do 48. tjedna prikazani su u tablici 3 i tablici 4.

**Tablica 3: Parametri djelotvornosti na HBV DNA u 48. tjednu<sup>a</sup>**

	<i>Ispitivanje 108</i> (negativni na HBeAg)		<i>Ispitivanje 110</i> (pozitivni na HBeAg)	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>HBV DNA &lt; 29 IU/ml</b>	94%	93%	64%	67%
Razlika u liječenju <sup>b</sup>	1,8% (95% CI = -3,6% do 7,2%)		-3,6% (95% CI = -9,8% do 2,6%)	
<b>HBV DNA ≥ 29 IU/ml</b>	2%	3%	31%	30%
<b>HBV DNA na početku</b> < 7 log <sub>10</sub> IU/ml ≥ 7 log <sub>10</sub> IU/ml	96% (221/230) 85% (47/55)	92% (107/116) 96% (23/24)	N/P	N/P
<b>HBV DNA na početku</b> < 8 log <sub>10</sub> IU/ml ≥ 8 log <sub>10</sub> IU/ml	N/P	N/P	82% (254/309) 43% (117/272)	82% (123/150) 51% (72/142)
Nisu prethodno liječeni nukleozidom <sup>c</sup>	94% (212/225)	93% (102/110)	68% (302/444)	70% (156/223)
Prethodno liječeni nukleozidom	93% (56/60)	93% (28/30)	50% (69/137)	57% (39/69)
<b>Bez viroloških podataka u 48. tjednu</b>	4%	4%	5%	3%
Primjena ispitivanog lijeka prekinuta zbog nedjelotvornosti	0	0	< 1%	0
Primjena ispitivanog lijeka prekinuta zbog nuspojava ili smrti	1%	1%	1%	1%
Primjena ispitivanog lijeka prekinuta zbog ostalih razloga <sup>d</sup>	2%	3%	3%	2%
Podaci tijekom navedena razdoblja nedostaju, no bolesnik i dalje koristi ispitivani lijek	< 1%	1%	< 1%	0

N/P = nije primjenjivo

TDF = tenofoviridizoproksil

TAF = tenofovirafenamid

a Analiza pristupom nedostaje = neuspjeh.

b Prilagođeno prema kategorijama početne vrijednosti HBV DNA u plazmi i statusu liječenja oralnim antivirusnim lijekovima.

c Ispitanici koji prethodno nisu liječeni primali su peroralno antivirusno liječenje < 12 tjedana s bilo kojim analogom nukleozida ili nukleotida uključujući tenofoviridizoproksil ili tenofovirafenamid.

d Uključuje bolesnike koji su prekinuli primjenu lijeka zbog razloga koji ne obuhvaćaju štetni događaj, smrt ili nedjelotvornost, npr. povlačenje pristanka, gubitak tijekom praćenja itd.

**Tablica 4: Dodatni parametri djelotvornosti u 48. tjednu<sup>a</sup>**

	<i>Ispitivanje 108</i> (negativni na HBeAg)		<i>Ispitivanje 110</i> (pozitivni na HBeAg)	
	<b>TAF</b> (N = 285)	<b>TDF</b> (N = 140)	<b>TAF</b> (N = 581)	<b>TDF</b> (N = 292)
<b>ALT</b>				
Normalizirani ALT (središnji laboratorij) <sup>b</sup>	83%	75%	72%	67%
Normalizirani ALT (AASLD) <sup>c</sup>	50%	32%	45%	36%
<b>Serologija</b>				
Gubitak/serokonverzija HBeAg-a <sup>d</sup>	N/P	N/P	14%/10%	12%/8%
Gubitak/serokonverzija HBsAg-a	0/0	0/0	1%/1%	< 1%/0

N/P = nije primjenjivo

TDF = tenofoviridizoproksil

TAF = tenofovirafenamid

a Analiza pristupom nedostaje = neuspjeh.

- b Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a obuhvaćala je samo bolesnike čiji je ALT bio iznad gornje granice normalne (GGN) raspona središnjeg laboratorija na početku liječenja. GGN središnjeg laboratorija za ALT iznosi:  $\leq 43$  U/l za muškarce u dobi od 18 do  $< 69$  godina i  $\leq 35$  U/l za muškarce  $\geq 69$  godina;  $\leq 34$  U/l za žene 18 do  $< 69$  godina  $\leq 32$  U/l za žene  $\geq 69$  godina.
- c Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a obuhvaćala je samo bolesnike čiji je ALT bio iznad GGN-a prema kriterijima Američke udruge za ispitivanja bolesti jetre (engl. *American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) iz 2016. ( $> 30$  U/l za muškarce i  $> 19$  U/l za žene) na početku liječenja.
- d Populacija korištena za serološku analizu obuhvaćala je samo bolesnike koji su na početku liječenja bili pozitivni na antigen (HBeAg) i negativni na antitijelo (HBeAb) te one u kojih je taj podatak nedostajao.

#### Iskustvo nakon 48. tjedna u Ispitivanju 108 i Ispitivanju 110

U 96. tjednu s nastavkom liječenja tenofoviralfenamidom održana je virusna supresija, kao i biokemijski i serološki odgovori (vidjeti tablicu 5).

**Tablica 5: HBV DNA i dodatni parametri djelotvornosti u 96. tjednu<sup>a</sup>**

	<i>Ispitivanje 108</i> (negativni na HBeAg)		<i>Ispitivanje 110</i> (pozitivni na HBeAg)	
	TAF (N = 285)	TDF (N = 140)	TAF (N = 581)	TDF (N = 292)
<b>HBV DNA <math>&lt; 29</math> IU/ml</b>	90%	91%	73%	75%
<b>HBV DNA na početku</b>				
$< 7 \log_{10}$ IU/ml	90% (207/230)	91% (105/116)	N/P	N/P
$\geq 7 \log_{10}$ IU/ml	91% (50/55)	92% (22/24)		
<b>HBV DNA na početku</b>				
$< 8 \log_{10}$ IU/ml	N/P	N/P	84% (260/309)	81% (121/150)
$\geq 8 \log_{10}$ IU/ml			60% (163/272)	68% (97/142)
Nisu prethodno liječeni nukleozidom <sup>b</sup>	90% (203/225)	92% (101/110)	75% (331/444)	75% (168/223)
Prethodno liječeni nukleozidom	90% (54/60)	87% (26/30)	67% (92/137)	72% (50/69)
<b>ALT</b>				
Normalizirani ALT (središnji laboratorij) <sup>c</sup>	81%	71%	75%	68%
Normalizirani ALT (AASLD) <sup>d</sup>	50%	40%	52%	42%
<b>Serologija</b>				
gubitak/serokonverzija HBeAg <sup>e</sup>	N/P	N/P	22% / 18%	18% / 12%
gubitak/serokonverzija HBsAg	$< 1\%$ / $< 1\%$	0 / 0	1% / 1%	1% / 0

N/P = nije primjenjivo

TDF = tenofoviridizoproksil

TAF = tenofoviralfenamid

a Analiza pristupom nedostaje = neuspjeh.

b Ispitanici koji prethodno nisu liječeni primali su peroralno antivirusno liječenje  $< 12$  tjedana s bilo kojim analogom nukleozida ili nukleotida uključujući tenofoviridizoproksil ili tenofoviralfenamid.

c Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a obuhvaćala je samo bolesnike čiji je ALT bio iznad GGN raspona središnjeg laboratorija na početku liječenja. GGN središnjeg laboratorija za ALT iznosi:  $\leq 43$  U/l za muškarce u dobi od 18 do  $< 69$  godina i  $\leq 35$  U/l za muškarce  $\geq 69$  godina;  $\leq 34$  U/l za žene 18 do  $< 69$  godina  $\leq 32$  U/l za žene  $\geq 69$  godina.

d Populacija korištena za analizu normalizacije ALT-a obuhvaćala je samo bolesnike čiji je ALT bio iznad GGN-a prema kriterijima AASLD-a iz 2016. ( $> 30$  U/l za muškarce i  $> 19$  U/l za žene) na početku liječenja.

e Populacija korištena za serološku analizu obuhvaćala je samo bolesnike koji su na početku liječenja bili pozitivni na antigen (HBeAg) i negativni na antitijelo (HBeAb) te one u kojih je taj podatak nedostajao.

#### Promjene u izmjerenoj mineralnoj gustoći kostiju u Ispitivanju 108 i Ispitivanju 110

U oba je ispitivanja nakon 96 tjedana liječenja tenofoviralfenamid povezan s manjom srednjom vrijednosti postotka smanjenja mineralne gustoće kostiju (engl. *bone mineral density*, BMD; mjereno analizom podataka dobivenih apsorpciometrijom s pomoću X-zraka dviju različitih energija (engl. *dual energy X ray absorptiometry*, DXA) u području kuka i lumbalne kralježnice) u usporedbi s onim uočenim nakon 96 tjedana liječenja tenofoviridizoproksilom.

U bolesnika koji su ostali na zasljepljenom liječenju poslije 96. tjedna, srednja vrijednost postotka promjene mineralne gustoće kostiju u svakoj je skupini u 144. tjednu bila slična promjeni u 96. tjednu. U otvorenoj fazi oba ispitivanja srednja vrijednost postotka promjene mineralne gustoće kostiju od 96. do 144. tjedna u bolesnika koji su i dalje primali tenofoviralfenamid iznosila je  $+0,4\%$  u području lumbalne kralježnice i  $-0,3\%$  u području kuka u usporedbi s  $+2,0\%$  u području lumbalne kralježnice i



+0,9% u području kuka u bolesnika koji su prešli s tenofoviridizoproksila na tenofoviralafenamid u 96. tjednu.

*Promjene u izmjerenoj bubrežnoj funkciji u Ispitivanju 108 i Ispitivanju 110*

U oba je ispitivanja nakon 96 tjedana liječenja tenofoviralafenamid povezan s manjim promjenama parametara sigurnosti bubrega (manji medijan smanjenja u procijenjenom CrCl prema Cockcroft-Gaultu i manji medijan postotka povećanja u omjeru proteina koji veže retinol i kreatinina u urinu te omjeru beta-2-mikroglobulina i kreatinina u urinu) u usporedbi s onim postignutim nakon 96 tjedana liječenja tenofoviridizoproksilom (vidjeti i dio 4.4).

U bolesnika koji su ostali na zaslijepljenom liječenju nakon 96. tjedna u *Ispitivanju 108* i *Ispitivanju 110* promjene u vrijednostima laboratorijskih parametara za bubrežnu funkciju od početnih vrijednosti u svakoj su skupini u 144. tjednu bile slične onima u 96. tjednu. U otvorenoj fazi *Ispitivanja 108* i *Ispitivanja 110* srednja vrijednost promjene (SD) kreatinina u serumu od 96. do 144. tjedna iznosila je +0,002 (0,0924) mg/dl u bolesnika koji su i dalje primali tenofoviralafenamid u usporedbi s -0,018 (0,0691) mg/dl u bolesnika koji su prešli s tenofoviridizoproksila na tenofoviralafenamid u 96. tjednu. U otvorenoj je fazi medijan promjene u eGFR-u od 96. do 144. tjedna iznosio -1,2 ml/min u bolesnika koji su i dalje primali tenofoviralafenamid u usporedbi s +4,2 ml/min u bolesnika koji su prešli s tenofoviridizoproksila na tenofoviralafenamid u 96. tjednu.

*Promjene laboratorijskih nalaza lipida u Ispitivanju 108 i Ispitivanju 110*

U objedinjenoj analizi *Ispitivanja 108* i *110* u obje je ispitivane skupine uočen medijan promjena vrijednosti lipida natašte od početnih vrijednosti do 96. tjedna. Promjene ukupnog kolesterola, kolesterola lipoproteina visoke gustoće (HDL kolesterola), kolesterola lipoproteina niske gustoće (LDL kolesterola), triglicerida te omjera ukupnog kolesterola i HDL-a u 96. tjednu i 144. tjednu u bolesnika koji su u 96. tjednu prešli na otvoreno primanje tenofoviralafenamida, u odnosu na početne vrijednosti dvostruko slijepe faze u bolesnika koji su na početku randomizirani u skupinu koja je primala tenofoviralafenamid i tenofoviridizoproksil, prikazane su u tablici 6. U 96. tjednu, na kraju dvostruko slijepe faze, u skupini koja je primala tenofoviralafenamid uočena su smanjenja medijana ukupnog kolesterola i HDL-a natašte, kao i povećanja medijana direktnog LDL-a i triglicerida natašte, dok su u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil zabilježena smanjenja medijana svih parametara.

U otvorenoj fazi *Ispitivanja 108* i *110*, u kojoj su bolesnici u 96. tjednu prešli na otvoreno primanje tenofoviralafenamida, lipidni parametri u 144. tjednu u bolesnika koji su ostali na terapiji tenofoviralafenamidom bili su slični onima u 96. tjednu, dok su povećanja medijana ukupnog kolesterola, direktno mjenog LDL-a, HDL-a i triglicerida natašte opažena u bolesnika koji su prešli s liječenja tenofoviridizoproksilom na liječenje tenofoviralafenamidom u 96. tjednu. U otvorenoj fazi ispitivanja, medijan (Q1; Q3) promjene omjera ukupnog kolesterola i HDL-a od 96. do 144. tjedna iznosio je 0 (-0,2; 0,4) u bolesnika koji su ostali na liječenju tenofoviralafenamidom te 0,2 (-0,2; 0,6) u bolesnika koji su prešli s liječenja tenofoviridizoproksilom na liječenje tenofoviralafenamidom u 96. tjednu.

**Tablica 6: Medijan promjena od početnih vrijednosti dvostruko slijepe faze u laboratorijskim nalazima lipida u 96. tjednu i 144. tjednu u bolesnika koju su prešli na otvoreno primanje tenofoviralafenamida u 96. tjednu**

	TAF-TAF (N = 360)		
	Početne vrijednosti dvostruko slijepe faze	96. tjedan	144. tjedan
	Medijan (Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene (Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene (Q1; Q3) (mg/dl)
Ukupni kolesterol (natašte)	185 (166; 210)	0 (-18; 17)	0 (-16; 18)
HDL kolesterol (natašte)	59 (49; 72)	-5 (-12; 1) <sup>a</sup>	-5 (-12; 2) <sup>b</sup>
LDL kolesterol (natašte)	113 (95; 137)	6 (-8; 21) <sup>a</sup>	8 (-6; 24) <sup>b</sup>
Trigliceridi (natašte)	87 (67; 122)	8 (-12; 28) <sup>a</sup>	11 (-11; 40) <sup>b</sup>
Omjer ukupnog kolesterola i HDL-a	3,1 (2,6; 3,9)	0,2 (0,0; 0,6) <sup>a</sup>	0,3 (0,0; 0,7) <sup>b</sup>

	TDF-TAF (N=180)		
	Početne vrijednosti dvostruko slijepo faze	96. tjedan	144. tjedan
	Medijan (Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene (Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene (Q1; Q3) (mg/dl)
Ukupni kolesterol (natašte)	189 (163; 215)	-23 (-40; -1) <sup>a</sup>	1 (-17; 20)
HDL kolesterol (natašte)	61 (49; 72)	-12 (-19; -3) <sup>a</sup>	-8 (-15; -1) <sup>b</sup>
LDL kolesterol (natašte)	120 (95; 140)	-7 (-25; 8) <sup>a</sup>	9 (-5; 26) <sup>b</sup>
Trigliceridi (natašte)	89 (69; 114)	-11 (-31; 11) <sup>a</sup>	14 (-10; 43) <sup>b</sup>
Omjer ukupnog kolesterola i HDL-a	3,1 (2,5; 3,7)	0,2 (-0,1; 0,7) <sup>a</sup>	0,4 (0,0; 1,0) <sup>b</sup>

TAF = tenofovirafenamid

TDF = tenofoviridizoproksil

a P-vrijednost izračunata je za promjenu od početnih vrijednosti dvostruko slijepo faze do 96. tjedna prema Wilcoxonovu testu na osnovi ekvivalentnih parova (engl. *Signed Rank test*) i bila je statistički značajna ( $p < 0,001$ ).

b P-vrijednost izračunata je za promjenu od početnih vrijednosti dvostruko slijepo faze do 144. tjedna prema Wilcoxonovu testu na osnovi ekvivalentnih parova (engl. *Signed Rank test*) i bila je statistički značajna ( $p < 0,001$ ).

### Virološki suprimirani odrasli bolesnici u Ispitivanju 4018

Djelotvornost i sigurnost tenofovirafenamida u virološki suprimiranih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom B temelje se na podacima dobivenim tijekom 48 tjedana Ispitivanja 4018, randomiziranog, dvostruko slijepog i aktivnim komparatorom kontroliranog ispitivanja (N = 243 liječena tenofovirafenamidom; N = 245 liječenih tenofoviridizoproksilom), kao i podacima dobivenim od bolesnika koji su sudjelovali u otvorenoj fazi Ispitivanja 4018 od 48. do 96. tjedna (N = 235 koji su nastavili liječenje tenofovirafenamidom [TAF-TAF]; N = 237 koji su s tenofoviridizoproksila prešli na tenofovirafenamid u 48. tjednu [TDF-TAF]).

U Ispitivanje 4018 bili su uključeni virološki suprimirani odrasli bolesnici s kroničnim hepatitisom B (N = 488) koji su prethodno održavani tenofoviridizoproksilom u dozi od 245 mg jednom dnevno tijekom najmanje 12 mjeseci, u kojih je prema ocjeni lokalnog laboratorija HBV DNA bio manji od donje granice kvantifikacije (engl. *Lower Limit of Quantification*, LLOQ) najmanje 12 tjedana prije probira, a HBV DNA manji od 20 IU/ml na probiru. Bolesnici su stratificirani prema statusu HBeAg (pozitivni na HBeAg ili negativni na HBeAg) i dobi ( $\geq 50$  ili  $< 50$  godina) te randomizirani u omjeru 1:1 za prijelaz na liječenje tenofovirafenamidom u dozi od 25 mg (N = 243) ili za ostanak na tenofoviridizoproksilu u dozi od 245 mg jednom dnevno (N = 245). Srednja vrijednost dobi iznosila je 51 godinu (22% ispitanika  $\geq 60$  godina), 71% bili su muškarci, 82% Azijci, 14% bijelci, a 68% njih bilo je negativno na HBeAg. Na početku ispitivanja medijan trajanja prethodnog liječenja tenofoviridizoproksilom iznosio je 220 tjedana u skupini koja je primala tenofovirafenamid, odnosno 224 tjedna u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil. Prethodno liječenje antivirusnim lijekovima uključivalo je također interferon (N = 63), lamivudin (N = 191), adefovirdipivoksil (N = 185), entekavir (N = 99), telbivudin (N = 48) ili drugi lijek (N = 23). Na početku ispitivanja srednja vrijednost ALT-a u serumu iznosila je 27 U/l, medijan eGFR-a prema Cockcroft-Gaultu bio je 90,5 ml/min, a 16% bolesnika u anamnezi je imalo cirozu.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bio je udio bolesnika s razinama HBV DNA u plazmi  $\geq 20$  IU/ml u 48. tjednu (kako je utvrđeno izmijenjenim algoritmom za procjenu virološkog odgovora Uprave za hranu i lijekove SAD-a *US FDA Snapshot*). Dodatne mjere ishoda djelotvornosti obuhvaćale su udio bolesnika s razinama HBV DNA  $< 20$  IU/ml, normalne razine ALT-a, normalizaciju razine ALT-a, gubitak HBsAg-a i serokonverziju te gubitak HBeAg-a i serokonverziju. Prema procjeni na temelju algoritma *US FDA Snapshot*, tenofovirafenamid nije bio inferioran u udjelu ispitanika u kojih je HBV DNA bio  $\geq 20$  IU/ml u 48. tjednu u usporedbi s tenofoviridizoproksilom. Ishodi liječenja između skupina (HBV DNA  $< 20$  IU/ml, definirano pristupom nedostaje = neuspjeh) bili su u 48. tjednu slični u svim podskupinama prema dobi, spolu, rasi, početnom statusu HBeAg i ALT-u.

Ishodi liječenja u Ispitivanju 4018 u 48. i 96. tjednu navedeni su tablici 7 i tablici 8.

**Tablica 7: Parametri djelotvornosti HBV DNA u 48.<sup>a,b</sup> i 96. tjednu<sup>b,c</sup>**

	<b>TAF (N = 243)</b>	<b>TDF (N = 245)</b>	<b>TAF-TAF (N = 243)</b>	<b>TDF-TAF (N = 245)</b>
	<b>48. tjedan</b>		<b>96. tjedan</b>	
<b>HBV DNA ≥ 20 IU/mL<sup>b,d</sup></b>	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Terapijska razlika <sup>c</sup>	0,0% (95% CI = od -1,9% do 2,0%)		0,0% (95% CI = od -1,9% do 1,9%)	
<b>HBV DNA &lt; 20 IU/mL</b>	234 (96,3%)	236 (96,3%)	230 (94,7%)	230 (93,9%)
Terapijska razlika <sup>c</sup>	0,0% (95% CI = od -3,7% do 3,7%)		0,9% (95% CI = od -3,5% do 5,2%)	
<b>Bez viroloških podataka</b>	8 (3,3%)	8 (3,3%)	12 (4,9%)	14 (5,7%)
Prekid primjene ispitivanog lijeka zbog štetnog događaja ili smrti i posljednje dostupne vrijednosti HBV DNA < 20 IU/ml	2 (0,8%)	0	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Prekid primjene ispitivanog lijeka zbog drugih razloga <sup>f</sup> i posljednje dostupne vrijednosti HBV DNA < 20 IU/ml	6 (2,5%)	8 (3,3%)	7 (2,9%)	11 (4,5%)
Podaci za navedeno razdoblje nedostaju, ali se ispitivani lijek primjenjuje	0	0	2 (0,8%)	2 (0,8%)

TDF = tenofovirdizoproksil

TAF = tenofoviralafenamid

a Okvir 48. tjedna bio je između 295. i 378. dana (uključivo).

b Kako je utvrđeno na temelju izmijenjenog algoritma US FDA Snapshot.

c Faza otvorenog liječenja, u 96. tjednu traje od 589. do 840. dana (uključivo).

d Nijedan bolesnik nije prekinuo liječenje zbog nedostatka djelotvornosti.

e Prilagođeno prema početnim dobnim skupinama (< 50, ≥ 50 godina) i stratifikacijskom sloju početnog statusa HBeAg.

f Uključuje bolesnike koji su prekinuli primjenu lijeka zbog razloga koji ne obuhvaćaju štetni događaj, smrt ili nedjelotvornost, npr. povlačenje pristanka, gubitak tijekom praćenja itd.

**Tablica 8: Dodatni parametri djelotvornosti u 48. i 96. tjednu<sup>a</sup>**

	<b>TAF (N = 243)</b>	<b>TDF (N = 245)</b>	<b>TAF-TAF (N = 243)</b>	<b>TDF-TAF (N = 245)</b>
	<b>48. tjedan</b>		<b>96. tjedan</b>	
<b>ALT</b>				
Normalni ALT (središnji laboratorij)	89%	85%	88%	91%
Normalni ALT (AASLD)	79%	75%	81%	87%
Normalizirani ALT (središnji laboratorij) <sup>b,c,d</sup>	50%	37%	56%	79%
Normalizirani ALT (AASLD) <sup>e,f,g</sup>	50%	26%	56%	74%
<b>Serologija</b>				
Gubitak HBeAg / serokonverzija <sup>h</sup>	8% / 3%	6% / 0	18% / 5%	9% / 3%
Gubitak HBsAg / serokonverzija	0 / 0	2% / 0	2% / 1%	2% / < 1%

TDF = tenofovirdizoproksil

TAF = tenofoviralafenamid

a Analiza pristupom nedostaje = neuspjeh

b Populacija upotrijebljena za analizu normalizacije ALT-a obuhvaćala je samo bolesnike s ALT-om iznad gornje granice normale (GGN) raspona središnjeg laboratorija (> 43 U/l muškarci od 18 do < 69 godina i > 35 U/l muškarci ≥ 69 godina; > 34 U/l žene od 18 do < 69 godina i > 32 U/l žene ≥ 69 godina) na početku.

c Udio bolesnika u 48. tjednu: TAF 16/32; TDF 7/19.

d Udio bolesnika u 96. tjednu: TAF 18/32; TDF 15/19.

- e Populacija upotrijebljena za analizu normalizacije ALT-a obuhvaćala je samo bolesnike s ALT-om iznad GGN-a prema kriteriju Američke Udruge za ispitivanje bolesti jetre (engl. *American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) iz 2018. (35 U/l za muškarce i 25 U/l za žene) na početku.
- f Udio bolesnika u 48. tjednu: TAF 26/52; TDF 14/53.
- g Udio bolesnika u 96. tjednu: TAF 29/52; TDF 39/53.
- h Populacija upotrijebljena za serološku analizu obuhvaćala je samo bolesnike pozitivne na antigen (HBeAg) i negativne na antitijelo (HBeAb) ili za koje nedostaju početni podaci.

#### *Promjene mineralne gustoće kosti u Ispitivanju 4018*

Srednja vrijednost postotka promjene mineralne gustoće kosti od početne vrijednosti do 48. tjedna dobivena apsorpciometrijom s pomoću X-zraka dviju različitih energija (DXA) bila je +1,7% s tenofovirafenamidom u usporedbi s -0,1% s tenofoviridizoproksilom u slabinskoj kralježnici te +0,7% u usporedbi s -0,5% u cijelom kuku. Smanjenja mineralne gustoće kosti veća od 3% u slabinskoj kralježnici pojavila su se u 4% bolesnika koji su primali tenofovirafenamid te u 17% bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil u 48. tjednu. Smanjenja mineralne gustoće kosti veća od 3% u cijelom kuku pojavila su se u 2% bolesnika koji su primali tenofovirafenamid te u 12% bolesnika koji su primali tenofoviridizoproksil u 48. tjednu.

U otvorenoj fazi srednja vrijednost postotka promjene mineralne gustoće kosti od početne vrijednosti do 96. tjedna bila je +2,3% u slabinskoj kralježnici i +1,2% u cijelom kuku u bolesnika koji su i dalje primali tenofovirafenamid u usporedbi s +1,7% u slabinskoj kralježnici i +0,2% u cijelom kuku u bolesnika koji su prešli s tenofoviridizoproksila na tenofovirafenamid u 48. tjednu.

#### *Promjene u laboratorijskim nalazima bubrežne funkcije u Ispitivanju 4018*

Medijan promjene od početne vrijednosti do 48. tjedna u eGFR-u prema Cockcroft-Gaultovoj metodi iznosio je +2,2 ml u minuti u skupini koja je primala tenofovirafenamid te -1,7 ml u minuti u skupini koja je primala tenofoviridizoproksil. Medijan povećanja kreatinina u serumu od početne vrijednosti do 48. tjedna utvrđen je u bolesnika randomiziranih za nastavak liječenja tenofoviridizoproksilom (0,01 mg/dl) u usporedbi s medijanom smanjenja od početne vrijednosti u bolesnika koji su prešli na tenofovirafenamid (-0,01 mg/dl).

U otvorenoj fazi medijan promjene u eGFR-u od početne vrijednosti do 96. tjedna iznosio je +1,6 ml/min u bolesnika koji su i dalje primali tenofovirafenamid u usporedbi s +0,5 ml/min u bolesnika koji su prešli s tenofoviridizoproksila na tenofovirafenamid u 48. tjednu. Medijan promjene kreatinina u serumu od početne vrijednosti do 96. tjedna iznosio je -0,02 mg/dl u bolesnika koji su i dalje primali tenofovirafenamid u usporedbi s -0,01 mg/dl u bolesnika koji su prešli s tenofoviridizoproksila na tenofovirafenamid u 48. tjednu.

#### *Promjene laboratorijskih nalaza lipida u Ispitivanju 4018*

U tablici 9 prikazane su promjene ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida te omjera ukupnog kolesterola i HDL-a od početnih vrijednosti do 48. i 96. tjedna u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja.

**Tablica 9: Medijan promjena laboratorijskih nalaza lipida u 48. i 96. tjednu**

	<b>TAF (N = 236)</b>	<b>TAF (N = 226)</b>	<b>TAF-TAF (N = 220)</b>	<b>TDF (N = 230)</b>	<b>TDF (N = 222)</b>	<b>TDF-TAF N = 219)</b>
	<b>Početna vrijednost</b>	<b>48. tjedan</b>	<b>96. tjedan</b>	<b>Početna vrijednost</b>	<b>48. tjedan</b>	<b>96. tjedan</b>
	(Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene <sup>a</sup> (Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene (Q1; Q3) (mg/dl)	(Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene <sup>a</sup> (Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene (Q1; Q3) (mg/dl)
Ukupni kolesterol (natašte)	166 (147; 189)	19 (6; 33)	16 (3, 30)	169 (147; 188)	-4 (-16; 8)	15 (1; 28)
HDL kolesterol (natašte)	48 (41; 56)	3 (-1; 8)	4 (-1, 10)	48 (40; 57)	-1 (-5; 2)	4 (0; 9)
LDL kolesterol (natašte)	102 (87;123)	16 (5; 27)	17 (6, 28)	103 (87; 120)	1 (-8; 12)	14 (3; 27)

	TAF (N = 236)	TAF (N = 226)	TAF-TAF (N = 220)	TDF (N = 230)	TDF (N = 222)	TDF-TAF N = 219)
	Početna vrijednost	48. tjedan	96. tjedan	Početna vrijednost	48. tjedan	96. tjedan
	(Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene <sup>a</sup> (Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene (Q1; Q3) (mg/dl)	(Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene <sup>a</sup> (Q1; Q3) (mg/dl)	Medijan promjene (Q1; Q3) (mg/dl)
Trigliceridi (natašte) <sup>b</sup>	90 (66; 128)	16 (-3; 44)	9 (-8, 28)	89 (68; 126)	-2 (-22; 18)	8 (-8; 38)
Omjer ukupnog kolesterola i HDL-a	3,4 (2,9; 4,2)	0,2 (-0,1; 0,5)	0,0 (-0,3, 0,3)	3,4 (2,9; 4,2)	0,0 (-0,3; 0,3)	0,0 (-0,3; 0,3)

TDF = tenofoviridizoproksil

TAF = tenofoviralfenamid

- a P-vrijednost izračunata je za razliku između skupina TAF-a i TDF-a u 48. tjednu, prema Wilcoxonovu testu na osnovi ekvivalentnih parova (engl. *Signed Rank test*) i bila je statistički značajna ( $p < 0,001$ ) za medijan promjena (Q1; Q3) od početne vrijednosti za ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliceride i omjer ukupnog kolesterola i HDL-a.
- b Broj bolesnika za trigliceride (natašte) u skupini TAF iznosio je N = 235 na početku, N = 225 u 48. tjednu i N = 218 u skupini TAF-TAF u 96. tjednu.

### Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre, Ispitivanje 4035

Ispitivanje 4035 bilo je kliničko ispitivanje za procjenu djelotvornosti i sigurnosti prelaska na tenofoviralfenamid s drugog antivirusnog režima u virološki suprimiranih bolesnika s kroničnom infekcijom HBV-om. U dio A ispitivanja bili su uključeni bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR prema Cockcroft-Gaultovoj metodi između 15 i 59 ml/min; kohorta 1, N = 78) ili s ESRD-om (eGFR prema Cockcroft-Gaultovoj metodi  $< 15$  ml/min) na hemodijalizi (kohorta 2, N = 15). U dio B ispitivanja bili su uključeni bolesnici (N = 31) s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij B ili C pri probiru ili CPT rezultat u povijesti bolesti  $\geq 7$  s bilo kojim CPT rezultatom  $\leq 12$  na probiru).

Primarna mjera ishoda bila je udio ispitanika s vrijednošću HBV DNA  $< 20$  IU/ml u 24. tjednu. U 24. i 96. tjednu su sekundarne mjere ishoda djelotvornosti uključivale udio ispitanika s vrijednošću HBV DNA  $< 20$  IU/ml i detektiranu/nedetektiranu ciljnu vrijednost (tj.  $<$  donje granica detekcije), udio ispitanika s biokemijskim odgovorom (normalna razina ALT-a i normalizirana razina ALT-a), udio ispitanika sa serološkim odgovorom (gubitak HBsAg-a i serokonverzija na anti-HBs te gubitak HBeAg-a i serokonverzija na anti-HBe u ispitanika pozitivnih na HBeAg) i promjena od početne vrijednosti u rezultatima CPT-a i modela završne faze bolesti jetre za ispitanike s oštećenjem funkcije jetre u dijelu B.

### *Odrasli bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega u Ispitivanju 4035, dijelu A*

Na početku ispitivanja je 98% (91/93) bolesnika u dijelu A imalo vrijednost HBV DNA  $< 20$  IU/ml, dok se u 66% (61/93) bolesnika razina HBV DNA nije mogla detektirati. Medijan dobi iznosio je 65 godina, 74% ispitanika su bili muškarci, 77% su bili azijskog porijekla, 16% ispitanika su bili bijelci, dok je 83% bilo negativno na HBeAg. Najčešće primjenjivani oralni antivirusni lijekovi za HBV uključivali su TDF (N = 58), lamivudin (N = 46), adefovirdipivoksil (N = 46) i entekavir (N = 43). Na početku ispitivanja je 97% i 95% bolesnika imalo ALT  $\leq$  GGN prema kriterijima središnjeg laboratorija odnosno kriterijima Američke udruge za ispitivanja bolesti jetre iz 2018.; medijan eGFR-a prema Cockcroft-Gaultu bio je 43,7 ml/min (45,7 ml/min u kohorti 1 i 7,32 ml/min u kohorti 2), a 34% bolesnika u anamnezi je imalo cirozu.

Ishodi liječenja u dijelu A Ispitivanja 4035 u 24. i 96. tjednu navedeni su tablici 10.

**Tablica 10: Parametri djelotvornosti za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega u 24. i 96. tjednu**

	Kohorta 1 <sup>a</sup> (N = 78)		Kohorta 2 <sup>b</sup> (N = 15)		Ukupno (N = 93)	
	24. tjedan	96. tjedan	24. tjedan	96. tjedan	24. tjedan	96. tjedan <sup>d</sup>
<b>HBV DNA<sup>c</sup></b>						
HBV DNA < 20 IU/ml	76/78 (97,4%)	65/78 (83,3%)	15/15 (100,0%)	13/15 (86,7%)	91/93 (97,8%)	78/93 (83,9%)
<b>ALT<sup>c</sup></b>						
Normalne razine ALT-a (središnji laboratorij)	72/78 (92,3%)	64/78 (82,1%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	86/93 (92,5%)	77/93 (82,8%)
Normalne razine ALT a (AASLD) <sup>e</sup>	68/78 (87,2%)	58/78 (74,4%)	14/15 (93,3%)	13/15 (86,7%)	82/93 (88,2%)	71/93 (76,3%)

a. Dio A, kohorta 1 obuhvaća bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega

b. Dio A, kohorta 2 obuhvaća bolesnike s ESRD-om na hemodijalizi

c. Analiza pristupom „nedostaje = neuspjeh“

d. Nazivnik obuhvaća 12 ispitanika (11 za kohortu 1 i 1 za kohortu 2) koji su prerano prekinuli s primjenom ispitivanog lijeka

e. Prema kriterijima Američke udruge za ispitivanja bolesti jetre (engl. *American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) iz 2018.

*Odrasli bolesnici s oštećenjem funkcije jetre u Ispitivanju 4035, dijelu B*

Na početku ispitivanja je 100% (31/31) bolesnika u dijelu B imalo početnu vrijednost HBV DNA < 20 IU/ml, dok se u 65% (20/31) bolesnika razina HBV DNA nije mogla detektirati. Medijan dobi iznosio je 57 godina (19% ≥ 65 godina), 68% ispitanika su bili muškarci, 81% su bili azijskog porijekla, 13% ispitanika su bili bijelci, dok je 90% bilo negativno na HBeAg. Najčešće primjenjivani oralni antivirusni lijekovi za HBV uključivali su TDF (N = 21), lamivudin (N = 14), entekavir (N = 14) i adefovirdipivoksil (N = 10). Na početku ispitivanja je 87% i 68% bolesnika imalo ALT ≤ GGN prema kriterijima središnjeg laboratorija odnosno kriterijima Američke udruge za ispitivanja bolesti jetre iz 2018.; medijan eGFR-a prema Cockcroft-Gaultu bio je 98,5 ml/min, 97% bolesnika u anamnezi je imalo cirozu, medijan (raspon) CPT rezultata iznosio je 6 (5 – 10), dok je medijan (raspon) rezultata modela završne faze bolesti jetre iznosio 10 (6 – 17).

Ishodi liječenja u dijelu B Ispitivanja 4035 u 24. i 96. tjednu navedeni su tablici 11.

**Tablica 11: Parametri djelotvornosti za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre u 24. i 96. tjednu**

	Dio B (N = 31)	
	24. tjedan	96. tjedan <sup>b</sup>
<b>HBV DNA<sup>a</sup></b>		
HBV DNA < 20 IU/ml	31/31 (100,0%)	24/31 (77,4%)
<b>ALT<sup>a</sup></b>		
Normalne razine ALT-a (središnji laboratorij)	26/31 (83,9%)	22/31 (71,0%)
Normalne razine ALT-a (AASLD) <sup>c</sup>	25/31 (80,6%)	18/31 (58,1%)
<b>Rezultat CPT-a i MELD-a</b>		
Srednja vrijednost promjene CPT rezultata od početka ispitivanja (SD)	0 (1,1)	0 (1,2)
Srednja vrijednost promjene MELD rezultata od početka ispitivanja (SD)	-0.6 (1,94)	-1.0 (1,61)

CPT = klasifikacija Child-Pugh Turcotte;

MELD = model završne faze bolesti jetre (engl. *Model for End-Stage Renal Disease*)

a. Analiza pristupom „nedostaje = neuspjeh“

b. Nazivnik obuhvaća 6 ispitanika koji su prerano prekinuli s primjenom ispitivanog lijeka

c. Prema kriterijima Američke udruge za ispitivanja bolesti jetre (engl. *American Association of the Study of Liver Diseases*, AASLD) iz 2018.

### *Promjene u laboratorijskim nalazima lipida u Ispitivanju 4035*

Mala povećanja medijana ukupnog kolesterola, HDL kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida te omjera ukupnog kolesterola i HDL-a od početka ispitivanja do 24. i 96. tjedna opažena među bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre dosljedna su kada se usporede s rezultatima iz drugih ispitivanja, uključujući prelazak na TAF (vidjeti dio 5.1 za *Ispitivanja 0108, 0110 i 4018*), dok su smanjenja od početne vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, triglicerida i omjera ukupnog kolesterola i HDL-a opažena u bolesnika s ESRD-om na hemodijalizi u 24. i 96. tjednu.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Vemlidy u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju kroničnog hepatitisa B (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene tenofoviralfenamida natašte u odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom B vršne koncentracije tenofoviralfenamida u plazmi uočene su otprilike 0,48 sati nakon uzimanja doze. Na temelju analize populacijske farmakokinetike u fazi 3 na ispitanicima s kroničnim hepatitisom B, srednja vrijednost  $AUC_{0-24}$  u stanju dinamičke ravnoteže za tenofoviralfenamid (N = 698) i tenofovir (N = 856) bila je 0,22  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  odnosno 0,32  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ .  $C_{\text{max}}$  u stanju dinamičke ravnoteže za tenofoviralfenamid i tenofovir bio je 0,18 odnosno 0,02  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . U odnosu na uzimanje lijeka natašte, primjena jedne doze tenofoviralfenamida uz obrok s visokim udjelom masti rezultirala je 65%-tnim povećanjem izloženosti tenofoviralfenamidu.

### Distribucija

Vežanje tenofoviralfenamida za ljudske proteine plazme u uzorcima prikupljenim tijekom kliničkih ispitivanja iznosilo je otprilike 80%. Vežanje tenofovira za ljudske proteine plazme je manje od 0,7% i neovisno je o koncentracijama u rasponu od 0,01 do 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

### Biotransformacija

Metabolizam je glavni put eliminacije tenofoviralfenamida u ljudi, kojim se eliminira > 80% oralne doze. *In vitro* ispitivanjima dokazano je da se tenofoviralfenamid metabolizira u tenofovir (glavni metabolit) pomoću karboksilesteraze-1 u hepatocitima; i pomoću katepsina A u mononuklearnim stanicama periferne krvi (engl. *peripheral blood mononuclear cells*, PBMCs) i makrofazima. Tenofoviralfenamid se *in vivo* unutar stanica hidrolizira u tenofovir (glavni metabolit) koji se fosforilira u aktivni metabolit, tenofovirdifosfat.

Tenofoviralfenamid se *in vitro* ne metabolizira enzimima CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6. Tenofoviralfenamid se minimalno metabolizira putem CYP3A4.

### Eliminacija

Izlučivanje nepromijenjenog tenofoviralfenamida bubrezima manji je put eliminacije pri kojem se < 1% doze eliminira u urin. Tenofoviralfenamid se uglavnom eliminira nakon što se metabolizira u tenofovir. Medijan poluvijeka tenofoviralfenamida i tenofovira u plazmi iznosi 0,51 odnosno 32,37 sata. Tenofovir se putem bubrega iz tijela eliminira glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom.

### Linearnost/nelinearnost

Izloženost tenofoviralfenamidu proporcionalna je dozi u rasponu doza od 8 do 125 mg.

## Farmakokinetička svojstva u posebnim populacijama

### *Dob, spol i etnička pripadnost*

Nisu utvrđene nikakve klinički relevantne razlike u farmakokinetici prema dobi ili etničkoj pripadnosti. Razlike u farmakokinetici prema spolu nisu smatrane klinički relevantnima.

### *Oštećenja funkcije jetre*

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ukupne koncentracije tenofoviralafenamida i tenofovira u plazmi su niže od onih uočenih u osoba s normalnom funkcijom jetre. Nakon korekcije koja je uzela u obzir vezanje za proteine, koncentracije nevezanog (slobodnog) tenofoviralafenamida u plazmi pri teškom oštećenju funkcije jetre bile su slične onima pri normalnoj funkciji jetre.

### *Oštećenja funkcije bubrega*

Pri ispitivanjima tenofoviralafenamida nisu uočene nikakve klinički relevantne razlike u farmakokinetici tenofoviralafenamida ili tenofovira između zdravih ispitanika i bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjen CrCl > 15, ali < 30 ml/min) (tablica 12).

Izloženosti tenofovirusu u ispitanika s ESRD-om (procijenjeni klirens kreatinina < 15 ml/min) na kroničnoj hemodijalizi koji su primili tenofoviralafenamid (N = 5) bile su znatno više nego u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega (tablica 12). Nisu opažene klinički značajne razlike između farmakokinetike tenofoviralafenamida u bolesnika s ESRD-om na kroničnoj hemodijalizi i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.

**Tablica 12: Farmakokinetika tenofoviralafenamida i njegovog metabolita tenofovira u ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega**

	AUC (µg·h po ml) Srednja vrijednost (CV%)		
	Normalna funkcija bubrega ≥ 90 ml u minuti (N = 13) <sup>b</sup>	Teško oštećenje funkcije bubrega 15–29 ml u minuti (N = 14) <sup>b</sup>	ESRD na hemodijalizi < 15 ml u minuti (N = 5) <sup>c</sup>
Procijenjeni klirens kreatinina <sup>a</sup>			
Tenofoviralafenamid	0,27 (49,2) <sup>d</sup>	0,51 (47,3) <sup>d</sup>	0,30 (26,7) <sup>e</sup>
Tenofovir	0,34 (27,2) <sup>d</sup>	2,07 (47,1) <sup>d</sup>	18,8 (30,4) <sup>f</sup>

CV = koeficijent varijacije (engl. *coefficient of variation*)

a Prema Cockcroft-Gaultovoj metodi.

b Farmakokinetika je procijenjena na temelju jedne doze TAF-a od 25 mg u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega te u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u Ispitivanju GS-US-120-0108.

c Farmakokinetika je procijenjena prije hemodijalize nakon primjene višestrukih doza TAF-a od 25 mg u 5 ispitanika zaraženih HBV-om u Ispitivanju GS-US-320-4035. Ti su ispitanici imali medijan početne vrijednosti eGFR-a prema Cockcroft-Gaultu od 7,2 ml/min (raspon od 4,8 do 12,0).

d AUC<sub>inf</sub>.

e AUC<sub>last</sub>.

f AUC<sub>tau</sub>.

### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetika tenofoviralafenamida i tenofovira procijenjivana je u adolescenata zaraženih HIV-1 virusom koji prethodno nisu liječeni i koji su primali tenofoviralafenamid (10 mg) s elvitegravirom, kobicistatom i emtricitabinom u tableti fiksne kombinacije (E/C/F/TAF; Genvoya). Ne postoje klinički značajne razlike u farmakokinetici tenofoviralafenamida ili tenofovira između adolescenata i odraslih osoba zaraženih virusom HIV-1.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nekliničkim je ispitivanjima na štakorima i psima dokazano da su kosti i bubreg primarni ciljni organi toksičnosti. Toksičnost za kosti utvrđena je kao smanjeni BMD u štakora i pasa pri izloženostima tenofovirusu koja su najmanje četiri puta veća od onih očekivanih nakon primjene tenofoviralafenamida. U oku pasa bila je prisutna minimalna infiltracija histiocita pri izloženostima tenofoviralafenamidu ili



tenofoviru od približno 4 odnosno 17 puta većim od onih očekivanih nakon primjene tenofoviralafenamida.

Na temelju konvencionalnih testova genotoksičnosti tenofoviralafenamid se nije pokazao mutagenim ni klastogenim.

Budući da je izloženost tenofoviru u štakora i miševa nakon primjene tenofoviralafenamida manja nego nakon primjene tenofovirdizoproksila, ispitivanja kancerogenosti te perinatalna i postnatalna ispitivanja na štakorima provedena su samo s tenofovirdizoproksilom. Konvencionalna ispitivanja kancerogenog potencijala s tenofovirdizoproksilom (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata) te reproduktivne toksičnosti i razvoja s tenofovirdizoproksilom (u obliku tenofovirdizoproksilfumarata) ili tenofoviralafenamidom nisu ukazala na poseban rizik za ljude. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića nisu pokazala učinke na parenje, plodnost, trudnoću ili fetalne parametre. No tenofovirdizoproksil je smanjio stopu preživljenja i težinu mladunčadi u perinatalnim i postnatalnim ispitivanjima toksičnosti pri dozama toksičnim za majku. Dugoročna ispitivanja kancerogenosti nakon peroralne primjene u miševa pokazala su nisku incidenciju duodenalnih tumora, za koje se smatra da su vjerojatno povezani s visokim lokalnim koncentracijama u probavnom sustavu pri korištenju visokih doza od 600 mg/kg/dan. Mehanizam formiranja tumora u miševa i potencijalna važnost tog mehanizma za ljude nisu poznati.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

laktoza hidrat  
mikrokristalična celuloza (E460(i))  
umrežena karmelozanatrij (E468)  
magnezijev stearat (E470b)

#### Film ovojnica

poli(vinilni alkohol) (E1203)  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol (E1521)  
talk (E553b)  
žuti željezov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

4 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boce od polietilena visoke gustoće (engl. *high density polyethylene* HDPE), zatvorene polipropilenskim sigurnosnim navojnim čepom za djecu i zaštitnom aluminijskom folijom. Svaka boca sadrži sredstvo za sušenje od silikagela i poliestersku vaticu.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta te kutije koje sadrže 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1154/001  
EU/1/16/1154/002

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 09. siječnja 2017.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. prosinca 2021.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
IRSKA

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**OZNAČIVANJE BOCE I KUTIJE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Vemlidy 25 mg filmom obložene tablete  
tenofoviralfenamid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži tenofoviralfenamidfumarat, što odgovara 25 mg tenofoviralfenamida.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat. **Dodatne informacije pogledajte u uputi o lijeku.**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 filmom obloženih tableta.

**90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta.**

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

Nemojte progutati sredstvo za sušenje.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1154/001 30 filmom obloženih tableta  
EU/1/16/1154/002 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta

**13. BROJ SERIJE**

Seriya

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Vemlidy [samo vanjsko pakiranje]

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC {broj}  
SN {broj}  
NN {broj}



## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Vemlidy 25 mg filmom obložene tablete tenofoviralfenamid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vemlidy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vemlidy
3. Kako uzimati Vemlidy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vemlidy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Vemlidy i za što se koristi

Vemlidy sadrži djelatnu tvar *tenofoviralfenamid*. Riječ je o lijeku za liječenje virusnih infekcija, poznatom kao *nukleotidni inhibitor reverzne transkriptaze*.

Vemlidy se koristi za liječenje kroničnog (dugotrajnog) hepatitisa B u odraslih i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih, tjelesne težine od najmanje 35 kg. Hepatitis B je infekcija koja zahvaća jetru, a uzrokuje je virus hepatitisa B. U bolesnika s hepatitisom B, ovaj lijek kontrolira infekciju zaustavljajući umnožavanje virusa.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Vemlidy

##### Nemojte uzimati Vemlidy

- **ako ste alergični** na tenofoviralfenamid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

→ Ako se ovo odnosi na Vas, **nemojte uzimati Vemlidy i odmah obavijestite svog liječnika.**

##### Upozorenja i mjere opreza

- **Pazite da ne prenesete hepatitis B na druge osobe.** Druge osobe možete zaraziti i tijekom uzimanja ovoga lijeka. Ovaj lijek ne smanjuje rizik od prijenosa hepatitisa B na druge osobe spolnim kontaktom ili kontaminacijom krvlju. Da biste to spriječili, morate nastaviti poduzimati mjere opreza. Razgovarajte s liječnikom o mjerama opreza potrebnima za sprječavanje prenošenja infekcije na druge osobe.
- **Obavijestite liječnika ako u anamnezi imate bolest jetre.** U bolesnika s bolešću jetre koji hepatitis B liječe pomoću lijekova za liječenje virusnih infekcija postoji veći rizik od teških i potencijalno smrtonosnih komplikacija bolesti jetre. Liječnik će možda morati provesti krvne pretrage radi praćenja funkcije jetre.

- **Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako ste imali bolest bubrega ili su krvne pretrage provedene prije ili tijekom liječenja pokazale da imate probleme s bubrezima.** Prije početka ili tijekom liječenja lijekom Vemlidy liječnik će možda zatražiti krvne pretrage ili pretrage urina da bi pratio rad bubrega.
  - **Obavijestite liječnika i ako imate hepatitis C ili D.** Ovaj lijek nije ispitan u bolesnika koji uz hepatitis B imaju i hepatitis C ili D.
  - **Obavijestite liječnika i ako imate HIV.** Ako niste sigurni imate li HIV, liječnik će Vam prije početka uzimanja ovog lijeka radi liječenja hepatitisa B ponuditi testiranje na HIV.
- Ako se bilo što od navedenog odnosi na vas, **obavijestite liječnika prije uzimanja lijeka Vemlidy.**

Postoji mogućnost da Vam se jave tegobe s bubrezima ako lijek Vemlidy uzimate tijekom dugog vremenskog razdoblja (pogledajte *Upozorenja i mjere opreza*).

### Djeca i adolescenti

**Ovaj lijek nemojte davati djeci mlađoj od 12 godina i tjelesne težine manje od 35 kg.** Lijek nije ispitan u djece mlađe od 12 godina čija je tjelesna težina manja od 35 kg.

### Drugi lijekovi i Vemlidy

**Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koji drugi lijek.** Vemlidy može stupiti u interakcije s drugim lijekovima. Kao rezultat toga može doći do promjene količina lijeka Vemlidy ili drugih lijekova u krvi. To može onemogućiti pravilno djelovanje lijekova ili može pogoršati nuspojave.

### Lijekovi koji se koriste pri liječenju infekcije hepatitisom B

Ne smijete uzimati ovaj lijek s drugim lijekovima koji sadrže:

- **tenofoviralfenamid**
- **tenofovidizoproksil**
- **adefovirdipivoksil**

### Druge vrste lijekova

Obavijestite liječnika ako uzimate:

- **antibiotike** koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija, uključujući tuberkulozu, a sadrže:
  - rifabutin, rifampicin ili rifapentin
- **antivirusne lijekove koji se koriste za liječenje HIV-a**, kao što su:
  - darunavir, lopinavir i atazanavir pojačani ritonavinom ili kobicistatom
- **antikonvulzive** koji se koriste za liječenje epilepsije, kao što su:
  - karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital ili fenitoin
- **biljne pripravke** koji se koriste za liječenje depresije i anksioznosti, a sadrže:
  - gospinu travu (*Hypericum perforatum*)
- **antimikotike** koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija, a sadrže:
  - ketokonazol ili itraconazol

→ Ako uzimate ove ili bilo koje druge lijekove, **obavijestite svog liječnika.**

### Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Ako zatrudnite, odmah o tome obavijestite liječnika.

- **Nemojte doći tijekom liječenja lijekom Vemlidy.** Preporučuje se ne doći kako bi se spriječio prijenos tenofoviralfenamida ili tenofovira na dijete putem majčina mlijeka.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Vemlidy može uzrokovati omaglicu. Ako osjećate omaglicu prilikom uzimanja lijeka Vemlidy, nemojte voziti ni koristiti alate ili strojeve.

### Vemlidy sadrži laktozu

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

### Vemlidy sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Vemlidy

**Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik.** Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je **jedna tableta jedanput na dan s hranom**. Lijek Vemlidy najbolje je uzimati s hranom kako bi se unijela (apsorbirala) odgovarajuća količina djelatne tvari u organizam. Liječenje traje onoliko dugo koliko Vam kaže Vaš liječnik. Obično je to najmanje 6 – 12 mjeseci, no može potrajati i godinama.

### Ako uzmete više lijeka Vemlidy nego što ste trebali

Ako ste nehotično uzeli više od preporučene doze lijeka Vemlidy, možete biti izloženi povećanom riziku od nuspojava povezanih s ovim lijekom (vidjeti dio 4., *Moguće nuspojave*).

Odmah zatražite savjet liječnika ili najbliže hitne medicinske službe. Ponesite bocu s tabletama sa sobom kako biste mogli lako opisati što ste uzeli.

### Ako ste zaboravili uzeti Vemlidy

Važno je da ne propustite uzeti dozu. Ako propustite uzeti dozu, izračunajte koliko je vremena prošlo od vremena kada ste je trebali uzeti.

- **Ako je prošlo manje od 18 sati** od vremena kada obično uzimate Vemlidy, uzmite dozu što prije možete, a potom sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme.
- **Ako je prošlo više od 18 sati** od vremena kada obično uzimate Vemlidy, nemojte uzeti propuštenu dozu. Pričekajte pa sljedeću dozu uzmite u redovito vrijeme. **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu tabletu.

**Ako povratite unutar 1 sata od uzimanja lijeka Vemlidy**, uzmite još jednu tabletu. Drugu tabletu ne trebate uzimati ako ste povraćali nakon što je prošlo više od 1 sata od uzimanja lijeka Vemlidy.

### Ako prestanete uzimati Vemlidy

**Nemojte prestati uzimati Vemlidy bez savjetovanja s liječnikom.** Prekid liječenja lijekom Vemlidy može uzrokovati pogoršanje hepatitisa B. U nekih bolesnika s uznapredovalom bolešću jetre ili cirozom to može biti opasno po život. Ako prestanete uzimati ovaj lijek, nekoliko ćete mjeseci morati

ići na redovite zdravstvene preglede i obavljati krvne pretrage kako bi se provjerilo stanje infekcije hepatitisom B.

- **Obratite se liječniku** prije prestanka uzimanja ovog lijeka iz bilo kojeg razloga, a osobito ako imate nuspojave ili drugu bolest.
- **Odmah obavijestite liječnika** o novim ili neuobičajenim simptomima nakon što prekinete liječenje, osobito o simptomima koje povezujete s infekcijom hepatitisom B.
- **Razgovarajte s liječnikom** prije nego što ponovno počnete uzimati tablete lijeka Vemlidy.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Vrlo česte**

*(mogu se pojaviti u više od 1 od 10 osoba)*

- glavobolja

##### **Česte**

*(mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)*

- proljev
- povraćanje
- mučnina
- omaglica
- bol u trbuhu
- bol u zglobovima (*artralgija*)
- osip
- svrbež
- osjećaj nadutosti
- vjetrovi (*flatulencija*)
- osjećaj umora

##### **Manje česte**

*(mogu se pojaviti u više od 1 na 100 osoba)*

- oticanje lica, usana, jezika ili grla (*angioedem*)
- koprivnjača (*urtikarija*)

*Pretrage također mogu pokazati:*

- povećana razina jetrenih enzima (ALT) u krvi

→ **Ako bilo koja od nuspojava postane ozbiljna, obavijestite svog liječnika.**

Tijekom liječenja HBV-a može doći do povećanja tjelesne težine, povišenja razine lipida u krvi i/ili glukoze natašte. Liječnik će Vam provesti pretrage kako bi utvrdio je li došlo do takvih promjena.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

**Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika.** To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Vemlidy

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci i kutiji iza oznake {Rok valjanosti}. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Vemlidy sadrži

**Djelatna tvar je tenofoviralfenamid.** Jedna filmom obložena tableta lijeka Vemlidy sadrži tenofoviralfenamidfumarat, što odgovara 25 mg tenofoviralfenamida.

### Drugi sastojci su

*Jezgra tablete:*

laktoza hidrat, mikrokristalična celuloza (E460(i)), umrežena karmelozanatrij (E468), magnezijev stearat (E470b).

*Film ovojnica:*

Poli(vinilni alkohol) (E1203), titanijev dioksid (E171), makrogol (E1521), talk (E553b), žuti željezov oksid (E172).

### Kako Vemlidy izgleda i sadržaj pakiranja

Filmom obložene tablete lijeka Vemlidy su žute boje i okrugle, s utisnutim (ili označene sa) „GSI” na jednoj strani i „25” na drugoj strani tablete. Lijek je dostupan u bocama od 30 tableta (sa sredstvom za sušenje od silikagela koji mora biti u boci kako bi se zaštitile tablete). Sredstvo za sušenje od silikagela nalazi se u zasebnoj vrećici ili spremniku i ne smije se progutati.

Dostupne su sljedeće veličine pakiranja: kutije koje sadrže 1 bocu s 30 filmom obloženih tableta te kutije koje sadrže 90 (3 boce po 30) filmom obloženih tableta. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irska

### Proizvođač

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Lietuva**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Latvija**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.



**PRILOG IV.**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **Znanstveni zaključci**

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za tenofoviralafenamid, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Postojeće informacije o lijeku za lijekove koji sadrže tenofoviralafenamid ukazuju na potrebu praćenja funkcije bubrega tijekom terapije tenofovirom. Međutim, na temelju kumulativnih podataka o ocjeni, smatra se prikladnim ažurirati postojeće upozorenje o nefrotoksičnosti radi obavještanja propisivača o zabilježenim slučajevima akutnog zatajenja bubrega i proksimalne bubrežne tubulopatije nakon stavljanja lijeka u promet.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

### **Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Na temelju znanstvenih zaključaka za tenofoviralafenamid, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) tenofoviralafenamid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.